

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/84459 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G06F 19/00** (74) **Anwalt: SEERIG & HÜBNER**; Am Alten Bad 6, 09111 Chemnitz (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/04335** (81) **Bestimmungsstaaten (national)**: JP, US.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
17. April 2001 (17.04.2001) (84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch** **Veröffentlicht:**
— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*
- (30) Angaben zur Priorität:
100 20 880.0 28. April 2000 (28.04.2000) **DE**
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): PE DIAGNOSTIK GMBH [DE/DE];** Hauptstr. 103, 04416 Markkleeberg (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): BITTERLICH, Norman [DE/DE];** Draisdorfer Str. 21, 09114 Chemnitz (DE).

(54) **Title:** METHOD FOR DETERMINING SIGNIFICANT LOSSES IN BONE DENSITY

(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR ERMITTLUNG SIGNIFIKANTER KNOCHENDICHTEVERLUSTE

(57) **Abstract:** The aim of the invention is to provide a method for determining significant losses in bone density which is less cost-intensive, does not expose the patient to radiation and whose response time is shortened in terms of the interaction between osteoclasts and osteosteosis. According to the invention, this is achieved by using measuring values of real or mathematically simulated processes of bone density losses contained in electronic storage media, reflecting the temporal dependency of laboratory parameters with respect to practically or theoretically known clinical symptoms, as reference values during the process. Measuring values of bone markers are determined, using widespread laboratory techniques, from serum or urine samples during steps in which the samples are prepared such as the addition of antibodies, incubation steps, separation methods and insertion in analysis techniques. Said values are associated with losses in bone density and are written into an electronic data memory with the aid of an input marker. According to the invention, said values are used to determine significant losses in bone density.

(57) **Zusammenfassung:** Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste zu entwickeln, das weniger kostenintensiv ist, ohne Strahlenbelastung der Patienten auskommt und dessen Zeitraum zur Aussage zum Wechselspiel von Knochenab- und Knochenaufbauprozessen verkürzt wird. Erfindungsgemäss wird die Aufgabe dadurch gelöst, dass auf elektronischen Speichermedien vorliegende Messwerte von realen oder mathematisch simulierten Verlaufsprozessen von Knochendichteverlusten, die die zeitliche Abhängigkeit von Laborparametern zur praktisch oder theoretisch bekannten klinischen Symptomatik widerspiegeln, als Referenzwerte über den Verlaufsprozess verwendet werden, dass über verbreitete Labortechnik aus Serum- oder aus Urinproben Messwerte von Bonemarkern über Schritte der Probenaufbereitung, wie Versetzen mit Antikörpern, Inkubationsschritte, Trennverfahren, Einsetzen in Analysetechnik ermittelt werden, die mit dem Knochendichteverlust assoziieren und über eine Eingabemarke auf einen elektronischen Datenspeicher geschrieben werden, zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste verwendet werden.

WO 01/84459 A2

Verfahren zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste.

Im Wechselspiel von Knochenab- und Knochenaufbauprozessen kann es zu überdurchschnittlichem Verlust von Knochensubstanz und -struktur kommen. Um diesen Verlust zu erfassen und signifikante Abweichungen von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten zu erkennen, werden im Allgemeinen Knochendichtemessungen (Osteodensitometrie) durchgeführt. Mit Methoden der Photonenabsorption bzw. der Computertomographie wird die Knochenmineraldichte an der Speiche (Radius), am Oberschenkelknochen (Femur) oder an der Lendenwirbelsäule (Vertebra lumbalis) gemessen. Unter der Annahme einer exponentiellen Entwicklung des Knochendichteschwundes kann aus Knochendichtewerten von mindestens drei Meßzeitpunkten die Verlustrate geschätzt werden. Die intraindividuellen Meßschwankungen betragen bis zu 5 %. Um diese Störeinflüsse auf die Ergebnisermittlung gering zu halten, sind die Abstände der Meßzeitpunkte so groß zu wählen, daß Veränderungen in der Knochendichte ausreichend nachweisbar sind. Aussagen liegen deshalb frühestens erst nach einem Jahr vor.

Osteodensitometrische Methoden zur Erkennung des Knochendichteverlustes sind aufwendig, kostenintensiv und mit Strahlenbelastung für den Patienten verbunden. Zudem ist die Osteodensitometrie nicht zwischen verschiedenen Geräten übertragbar, die Meßverfahren sind nicht standardisiert. Es existieren zur Zeit keine anerkannten alternativen Methoden mit gleichwertiger Aussagefähigkeit.

- a) zum Analysezeitpunkt über eine Abfragefunktion der Datenbank alle N verfügbaren patientenbezogenen Verlaufsdaten aus dem Datenspeicher kopiert und für die weitere Verarbeitung bereitgestellt werden (Meßwerte $M(t_n; k)$ der K im Labor nach Verfahrensschritt x ermittelten Bonemarker zu den Zeitpunkten $t_1 \dots t_n$);

- b) die Meßwerte der Bonemarker bezüglich der ersten Zeile in der Tabelle nach der Gleichung

$$M^*(t_n; k) = \frac{M(t_n; k) - M(t_1; k)}{M(t_1; k)} \quad k=1, \dots, K; n=1, \dots, N$$

normiert werden, und der zeitliche Verlauf der Messungen in Monate umgerechnet wird;

- c) der normierte Meßwert in eine skalare Größe $D(t_n)$ zur gradierten Beschreibung des Knochendichteverlaufes umgewandelt wird, wobei als Funktion zur gradierten Beschreibung des Verlaufs die Beziehung

$$D(t_n) = \sqrt{\sum_{k=1}^K w_k \cdot (M^*(t_n; k))^2}$$

verwendet wird ;

- d) aus den ermittelten Verlaufsbewertungen durch Interpolation Verlaufsbewertungen für diejenigen Zeitabschnitte nach

$$D^*(t) = \frac{(t_n - t) \cdot D(t_{n-1}) + (t - t_{n-1}) \cdot D(t_n)}{t_n - t_{n-1}} \quad , t \in [t_{n-1}, t_n]$$

berechnet werden, für die Referenzwerte verfügbar sind;

- e) aus den interpolierten Verlaufsbewertungen Ähnlichkeitsmaßzahlen errechnet werden, wobei man zur Berechnung einer Ähnlichkeitsmaßzahl zwischen den zu untersuchenden Daten und allen auf dem Datenspeicher verfügbaren Referenzwerten die Funktion

$$A_j(t) = \sum_{m=1}^M \frac{t_m}{t_M} \cdot V_m \cdot (R_j(t_m) - D^*(t_m))^2,$$

Vorteilhaft ist es, daß Freiheitsgrade, gegeben als Funktionsparameter im funktionellen Zusammenhang von $D(t_n)$ und $A_i(t)$, durch die mathematische Methode der kleinsten Fehlerquadrate so ausgefüllt werden, daß vorgegebene Reihenfolgen für Referenzwerte bestmöglichst berücksichtigt werden.

Die verwendeten Referenzwerte können Werte aus einem mathematisch-analytischen angenommenen Verlauf (Exponentialfunktion), erfahrungsbegründete Werte aus fiktiv angenommenen Verlaufsprozessen und konkrete Meßwerte von Patienten mit bekannten Verlaufssituationen sein.

Nachfolgend wird die Erfindung anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert:

Als Bonemarker werden Osteocalcin, Parathormon und alkalische Phosphatase genutzt. Über verbreitete Labortechnik (HPLC, RIA, ELISA) werden aus Serum- oder Urinproben Meßwerte für die Bonemarker ermittelt. Dazu sind Schritte der Probenaufbereitung, wie

- Versetzen mit Antikörpern
- Inkubationsschritte
- Trennverfahren

- Einsetzen in Analysetechnik notwendig, um nach dem Meßvorgang einen quantitativen Wert in der parameterspezifischen Einheit als Monitor-/ Druckerausgabe oder als elektronisch verfügbarer Zahlenwert zu erhalten. Diese ermittelten Laborwerte werden über eine Eingabemaske auf einen elektronischen Datenspeicher geschrieben. Voraussetzung für das Verfahren ist, daß Referenzwerte bekannt sind.

Referenzwerte können theoretisch berechnete Werte aus einem mathematisch-analytischen angenommenen Verlauf (Exponentialfunktion) oder erfahrungsbegründete Werte aus fiktiv angenommenen Verlaufsprozessen bzw.

konkrete Meßwerte von Patienten mit bekannten Verlaufssituationen sein. Diese Referenzwerte liegen für gegebene Zeitpunkte vor und können nur im Rahmen des damit erfaßten Zeithorizontes in die Analyse eingehen. Im Ausführungsbeispiel wird die Exponentialfunktion $R(t) = a \cdot (1 - e^{-bt})$ für die Beschreibung der

Knochendichteverluste benutzt. Die Parameter a und b beschreiben dann die Geschwindigkeit und den Grad des Verlustes (t in Monaten). Einige Referenzbeispiele sind in folgender Tabelle ausgeführt:

- c) der normierte Meßwert wird in eine skalare Größe zur graduierten Beschreibung des Knochendichteverlustes umgewandelt, wobei als Funktion der graduierten Beschreibung des Verlaufes die Beziehung

$$D(t_n) = \sqrt{\sum_{k=1}^K w_k \cdot (M^*(t_n; k))^2}$$

verwendet ($K = 3$; $n = 1, \dots, 3$). Unter Standardansatz wird in natürlicher Weise die Festlegung $w = 1$ für alle Wichtungsfaktoren verstanden;
Verlaufsbewertungen zum Zeitpunkt t

- d) Aus den ermittelten Verlaufsbewertungen werden durch Interpolation Verlaufsbewertungen für diejenigen Zeitabschnitte nach

$$D^*(t) = \frac{(t_n - t) \cdot D(n-1) + (t - t_{n-1}) \cdot D(n)}{t_n - t_{n-1}}, t \in [t_{n-1}, t_n]$$

berechnet werden, für die Referenzwerte verfügbar sind;

Interpolierte Verlaufsbewertungen zu
fiktiven Meßzeitpunkten im 6-Monate-Abstand

- e) aus den interpolierten Verlaufsbewertungen werden Ähnlichkeitsmaßzahlen errechnet, wobei man zur Berechnung einer Ähnlichkeitsmaßzahl zwischen den zu untersuchenden Daten und allen auf dem Datenspeicher verfügbaren Referenzwerten die Funktion

$$A_j(t) = \sum_{m=1}^M \frac{t_m}{t_M} \cdot V_m \cdot (R_j(t_m - D^*(t_m)))^2, j = 1, \dots, 6; M = 6,$$

nutzt und dabei folgende Ähnlichkeitsmaßzahlen findet.

Unter Standardansatz wird in natürlicher Weise die Festlegung $V=1$ für alle Wichtungsfaktoren verstanden.

- h) die Freiheitsgrade bei der Spezifikation des Modelles, gegeben als Funktionsparameter im funktionellen Zusammenhang von $D(t_n)$ und $A_j(t)$; werden durch Referenzwerte ausgefüllt, um eine quantitative Vorhersage des Knochendichteverlustes zu erreichen;

Monat	Vorhersage für Typ III	Vorhersage für Alternative (+)	Vorhersage für Alternative (-)	Vorhersage wert R(t)	Abweichung von Vorhersage in %
36	0.49	0.60	0.42	0.52	6.1
42	0.49	0.69	0.44	0.55	12.2
48	0.50	0.76	0.45	0.58	16.0
54	0.50	0.83	0.47	0.61	22.0
60	0.50	0.90	0.48	0.63	26.0

Vorhersagewert

Die Aussagesicherheit dieser Vorhersage wird anhand der prozentualen Abweichung des mittleren Vorhersagewertes $R(t)$ unter alleiniger Verwendung des mit den Ähnlichkeitsmaßwertzahlen A_j ermittelten geeigneten Referenzwertes, im Ausführungsbeispiel Vorhersage für Typ III, der die größte Ähnlichkeit A^* aufweist, charakterisiert.

- i) Es wird der Zeitpunkt errechnet, an dem nach dieser Vorhersagestrategie die prozentuale Abweichung größer als ein vorgegebener Schwellwert ist, wobei dieser Zeitpunkt der Ausgangspunkt für die Planung des folgenden Untersuchungstermines ist. Dazu wird dieser Wert über Monitor oder Drucker ausgegeben sowie über Datenfernübertragung an den behandelnden Arzt übermittelt. Beim vorliegenden Ausführungsbeispiel wird der Schwellwert mit 10 % Abweichung angenommen. Man findet dann nach 40 Monaten nach der Erstmessung erstmalig eine größere Abweichung als 10 %. Der nächste Zeitpunkt für die Wiederholungsmessung sollte also nicht später als 7 Monate nach der Ermittlung der Meßwerte für die Bonemarker liegen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste, dadurch gekennzeichnet, daß auf elektronischen Speichermedien vorliegende Meßwerte von realen oder mathematisch simulierten Verlaufsprozessen von Knochendichteverlusten, die die zeitliche Abhängigkeit von Laborparametern zur praktisch oder theoretisch bekannten klinischen Symptomatik widerspiegeln, als Referenzwerte über den Verlaufsprozeß verwendet werden, daß über verbreitete Labortechnik aus Serum- oder aus Urinproben Meßwerte von Bonemarkern über Schritte der Probenaufbereitung, wie

- Versetzen mit Antikörpern
- Inkubationsschritte
- Trennverfahren
- Einsetzen in Analysetechnik

ermittelt werden, die mit dem Knochendichteverlust assoziieren und über eine Eingabemaske auf einen elektronischen Datenspeicher geschrieben werden, zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste verwendet werden, wobei

a) zum Analysezeitpunkt über eine Abfragefunktion der Datenbank alle N verfügbaren patientenbezogenen Verlaufsdaten aus dem Datenspeicher kopiert und für die weitere Verarbeitung bereitgestellt werden (Meßwerte $M(t_n; k)$ der K im Labor nach Verfahrensschritt x ermittelten Bonemarkern zu den Zeitpunkten $t_1 \dots t_n$);

b) die Meßwerte der Bonemarkern bezüglich der ersten Zeile in der Tabelle nach der Gleichung

$$M^*(t_n; k) = \frac{M(t_n; k) - M(t_1; k)}{M(t_1; k)} \quad k=1, \dots, K; n=1, \dots, N$$

normiert werden, und der zeitliche Verlauf der Messungen in Monate umgerechnet wird;

- g) aus diesen drei Referenzverläufen die Vorhersage abgeleitet wird, wobei man den Vorhersagewert zum Zeitpunkt t die Größe

$$R(t) = \frac{1}{\sum_{i=1}^3 B_i} \cdot \sum_{j=1}^3 \left(\left(\sum_{i=1}^3 B_i - B_j \right) \cdot R_j(t) \right)$$

verwendet, wenn $B_1 = A^+$, $B_2 = A^+$, $B_3 = A^-$ gesetzt sind;

- h) die Freiheitsgrade bei der Spezifikation des Modells, gegeben als Funktionsparameter im funktionellen Zusammenhang von $D(t_n)$ und $A_j(t)$ durch Standardvorgaben belegt werden und durch statistische Analyse der Referenzwerte an die praktische Erfahrung zur Optimierung der quantitativen Vorhersage des Knochendichteverlustes angepaßt werden;
- i) der Zeitpunkt errechnet wird, an dem nach dieser Vorhersagestrategie die prozentuale Abweichung größer als ein vorgegebener Schwellwert ist, wobei dieser Zeitpunkt Ausgangspunkt für die Planung des folgenden Untersuchungstermines ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Freiheitsgrade, gegeben als Funktionsparameter im funktionellen Zusammenhang von $D(t_n)$ und $A_j(t)$; durch die mathematische Methode der kleinsten Fehlerquadrate so ausgefüllt werden, daß vorgegebene Reihenfolgen für Referenzwerte bestmöglichst berücksichtigt werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Referenzwerte verwendet werden, die berechnete Werte aus einem mathematisch-analytischen angenommenen Verlauf (Exponentialfunktionen) sind.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Referenzwerte verwendet werden, die erfahrungsbegründete Werte aus fiktiv angenommenen Verlaufsprozessen sind.

10/009125

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/084459 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: G06F 19/00 (74) Anwalt: SEERIG & HÜBNER; Am Alten Bad 6, 09111 Chemnitz (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04335 (81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 17. April 2001 (17.04.2001) (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 100 20 880.0 28. April 2000 (28.04.2000) DE Veröffentlicht: — mit internationalem Recherchenbericht
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): PE DIAGNOSTIK GMBH [DE/DE]; Hauptstr. 103, 04416 Markkleeberg (DE). (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 9. Januar 2003
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BITTERLICH, Norman [DE/DE]; Draisdorfer Str. 21, 09114 Chemnitz (DE). Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR DETERMINING SIGNIFICANT LOSSES IN BONE DENSITY

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR ERMITTLUNG SIGNIFIKANTER KNOCHENDICHTEVERLUSTE

(57) Abstract: Disclosed is a method for determining significant losses in bone density which is less cost-intensive, does not expose the patient to radiation and whose response time is shortened in terms of the interaction between osteoclasia and osteosteosis. Measuring values of real or mathematically simulated processes of bone density losses contained in electronic storage media, reflecting the temporal dependency of laboratory parameters with respect to practically or theoretically known clinical symptoms are used as reference values during the process so that measuring values of bone markers are determined, using widespread laboratory techniques, from serum or urine samples during steps in which the samples are prepared such as the addition of antibodies, incubation steps, separation methods and insertion in analysis techniques. Said values are associated with losses in bone density and are written into an electronic data memory with the aid of an input marker. According to the invention, said values are used to determine significant losses in bone density.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste beschrieben, das weniger kostenintensiv ist, ohne Strahlenbelastung der Patienten auskommt und dessen Zeitraum zur Aussage zum Wechselspiel von Knochenab- und Knochenaufbauprozessen verkürzt wird. Auf elektronischen Speichermedien vorliegende Messwerte von realen oder mathematisch simulierten Verlaufsprozessen von Knochendichteverlusten, die die zeitliche Abhängigkeit von Laborparametern zur praktisch oder theoretisch bekannten klinischen Symptomatik widerspiegeln, als Referenzwerte über den Verlaufsprozess verwendet werden, dass über verbreitete Labortechnik aus Serum- oder aus Urinproben Messwerte von Bonemarkern über Schritte der Probenaufbereitung, wie Versetzen mit Antikörpern, Inkubationsschritte, Trennverfahren, Einsetzen in Analysetechnik ermittelt werden, die mit dem Knochendichteverlust assoziieren und über eine Eingabemarke auf einen elektronischen Datenspeicher geschrieben werden, zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste verwendet werden.

WO 01/084459 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/04335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G06F19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G01N C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 05553 A (HORUS THERAPEUTICS INC) 13 February 1997 (1997-02-13) the whole document	
A	WO 93 12255 A (BARNHILL STEPHEN D) 24 June 1993 (1993-06-24) the whole document	
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 July 2002

Date of mailing of the international search report

23/07/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Niemann, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/04335

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9705553	A	13-02-1997	US 5769074 A	23-06-1998
			AT 197511 T	11-11-2000
			AU 717449 B2	23-03-2000
			AU 6713196 A	26-02-1997
			CA 2227543 A1	13-02-1997
			CN 1194045 A	23-09-1998
			DE 69610926 D1	14-12-2000
			DE 69610926 T2	21-06-2001
			DK 842475 T3	27-11-2000
			EP 0842475 A1	20-05-1998
			ES 2152548 T3	01-02-2001
			JP 11504739 T	27-04-1999
			NZ 315428 A	28-02-2000
			PT 842475 T	30-04-2001
			WO 9705553 A1	13-02-1997
			US 6306087 B1	23-10-2001
			US 6248063 B1	19-06-2001
WO 9312255	A	24-06-1993	AU 3323293 A	19-07-1993
			CA 2125702 A1	24-06-1993
			EP 0618981 A1	12-10-1994
			JP 7506719 T	27-07-1995
			WO 9312255 A1	24-06-1993
WO 0067031	A	09-11-2000	DE 19919982 A1	23-11-2000
			WO 0067031 A1	09-11-2000
			EP 1092156 A1	18-04-2001
DE 10020880	A	13-06-2001	DE 10020880 A1	13-06-2001
			WO 0184459 A2	08-11-2001

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G06F19/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G01N C12Q

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, EPO-Internal, MEDLINE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 05553 A (HORUS THERAPEUTICS INC) 13. Februar 1997 (1997-02-13) das ganze Dokument	
A	WO 93 12255 A (BARNHILL STEPHEN D) 24. Juni 1993 (1993-06-24) das ganze Dokument	
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Juli 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23/07/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Niemann, F

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

1, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/04335

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9705553	A	13-02-1997	US	5769074 A	23-06-1998
			AT	197511 T	11-11-2000
			AU	717449 B2	23-03-2000
			AU	6713196 A	26-02-1997
			CA	2227543 A1	13-02-1997
			CN	1194045 A	23-09-1998
			DE	69610926 D1	14-12-2000
			DE	69610926 T2	21-06-2001
			DK	842475 T3	27-11-2000
			EP	0842475 A1	20-05-1998
			ES	2152548 T3	01-02-2001
			JP	11504739 T	27-04-1999
			NZ	315428 A	28-02-2000
			PT	842475 T	30-04-2001
			WO	9705553 A1	13-02-1997
			US	6306087 B1	23-10-2001
			US	6248063 B1	19-06-2001
WO 9312255	A	24-06-1993	AU	3323293 A	19-07-1993
			CA	2125702 A1	24-06-1993
			EP	0618981 A1	12-10-1994
			JP	7506719 T	27-07-1995
			WO	9312255 A1	24-06-1993
WO 0067031	A	09-11-2000	DE	19919982 A1	23-11-2000
			WO	0067031 A1	09-11-2000
			EP	1092156 A1	18-04-2001
DE 10020880	A	13-06-2001	DE	10020880 A1	13-06-2001
			WO	0184459 A2	08-11-2001

- 1 -

Verfahren zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste.

Im Wechselspiel von Knochenab- und Knochenaufbauprozessen kann es zu überdurchschnittlichem Verlust von Knochensubstanz und -struktur kommen. Um diesen Verlust zu erfassen und signifikante Abweichungen von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten zu erkennen, werden im Allgemeinen Knochendichtemessungen (Osteodensitometrie) durchgeführt. Mit Methoden der Photonenabsorption bzw. der Computertomographie wird die Knochenmineraldichte an der Speiche (Radius), am Oberschenkelknochen (Femur) oder an der Lendenwirbelsäule (Vertebra lumbalis) gemessen. Unter der Annahme einer exponentiellen Entwicklung des Knochendichteschwundes kann aus Knochendichtewerten von mindestens drei Meßzeitpunkten die Verlustrate geschätzt werden. Die intraindividuellen Meßschwankungen betragen bis zu 5 %. Um diese Störeinflüsse auf die Ergebnisermittlung gering zu halten, sind die Abstände der Meßzeitpunkte so groß zu wählen, daß Veränderungen in der Knochendichte ausreichend nachweisbar sind. Aussagen liegen deshalb frühestens erst nach einem Jahr vor.

Osteodensitometrische Methoden zur Erkennung des Knochendichteverlustes sind aufwendig, kostenintensiv und mit Strahlenbelastung für den Patienten verbunden. Zudem ist die Osteodensitometrie nicht zwischen verschiedenen Geräten übertragbar, die Meßverfahren sind nicht standardisiert. Es existieren zur Zeit keine anerkannten alternativen Methoden mit gleichwertiger Aussagefähigkeit.

In der Literatur (Garnero, P. und Delmas, P. D. „Biochemical Markers of Bone Turnover“, 1988, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, Vol. 27 No 2, Seite 303 - 322) werden Laborparameter, die in besonderem Maße mit dem Knochendichteverlust assoziiert sind (Bonemarker), weitreichend hinsichtlich ihrer Eignung zur quantitativen Beschreibung des Knochendichteverlustes untersucht. Solche Parameter aus dem Zellanteil (Osteoblasten), aus der organischen Matrix des Knochens (Kollagen, nichtkollagenen Proteine) oder aus den anorganischen Knochenbestandteilen können zwar Hinweise auf die Knochendichteverluste geben, die Auswerteverfahren erreichen aber bislang nicht eine vergleichbare Leistungsfähigkeit gegenüber der Osteodensitometrie. Damit kann der Vorteil der Einfachheit dieser Parameterbestimmung im Serum oder Urin nicht genutzt werden.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste zu entwickeln, das weniger kostenintensiv ist, ohne Strahlenbelastung der Patienten auskommt und dessen Zeitraum zur Aussage zum Wechselspiel von Knochenab- und Knochenaufbauprozessen verkürzt wird.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß auf elektronischen Speichermedien vorliegende Meßwerte von realen oder mathematisch simulierten Verlaufsprozessen von Knochendichteverlusten, die die zeitliche Abhängigkeit von Laborparametern zur praktisch oder theoretisch bekannten klinischen Symptomatik widerspiegeln, als Referenzwerte über den Verlaufsprozeß verwendet werden, daß über verbreitete Labortechnik aus Serum- oder aus Urinproben Meßwerte von Bonemarkern über Schritte der Probenaufbereitung, wie

- Versetzen mit Antikörpern
- Inkubationsschritte
- Trennverfahren
- Einsetzen in Analysetechnik

ermittelt werden, die mit dem Knochendichteverlust assoziieren und über eine Eingabemaske auf einen elektronischen Datenspeicher geschrieben werden, zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste verwendet werden, wobei

a) zum Analysezeitpunkt über eine Abfragefunktion der Datenbank alle N verfügbaren patientenbezogenen Verlaufsdaten aus dem Datenspeicher kopiert und für die weitere Verarbeitung bereitgestellt werden (Meßwerte $M(t_n; k)$ der K im Labor nach Verfahrensschritt x ermittelten Bonemarker zu den Zeitpunkten $t_1 \dots t_n$);

b) die Meßwerte der Bonemarker bezüglich der ersten Zeile in der Tabelle nach der Gleichung

$$M^*(t_n; k) = \frac{M(t_n; k) - M(t_1; k)}{M(t_1; k)} \quad k=1, \dots, K; n=1, \dots, N$$

normiert werden, und der zeitliche Verlauf der Messungen in Monate umgerechnet wird;

c) der normierte Meßwert in eine skalare Größe $D(t_n)$ zur gradierten Beschreibung des Knochendichteverlaufes umgewandelt wird, wobei als Funktion zur gradierten Beschreibung des Verlaufs die Beziehung

$$D(t_n) = \sqrt{\sum_{k=1}^K w_k \cdot (M^*(t_n; k))^2}$$

verwendet wird ;

d) aus den ermittelten Verlaufsbewertungen durch Interpolation Verlaufsbewertungen für diejenigen Zeitabschnitte nach

$$D^*(t) = \frac{(t_n - t) \cdot D(t_{n-1}) + (t - t_{n-1}) \cdot D(t_n)}{t_n - t_{n-1}} \quad , t \in [t_{n-1}, t_n]$$

berechnet werden, für die Referenzwerte verfügbar sind;

e) aus den interpolierten Verlaufsbewertungen Ähnlichkeitsmaßzahlen errechnet werden, wobei man zur Berechnung einer Ähnlichkeitsmaßzahl zwischen den zu untersuchenden Daten und allen auf dem Datenspeicher verfügbaren Referenzwerten die Funktion

$$A_j(t) = \sum_{m=1}^M \frac{t_m}{t_{Mf}} \cdot V_m \cdot (R_j(t_m) - D^*(t_m))^2,$$

nutzt und dabei Ähnlichkeitsmaßzahlen zu den Referenzwerten und zu den Zeitpunkten in Monaten findet;

- f) aus den Ähnlichkeitsmaßzahlen zu allen Referenzwerten solche Referenzwerte ermittelt werden, die im mathematischen Sinne eine hohe Ähnlichkeit aufweisen, wie die Ähnlichkeiten:

größte Ähnlichkeit $A^* = \min_{j=1, \dots, J} \{A_j\}$

positive Alternative (+) $A^+ = \min_{j=1, \dots, J, A_j \neq A^*, R_j(t(N)) > \Gamma_X(t(N))} \{A_j\}$

negative Alternative (-) $A^- = \min_{j=1, \dots, J, A_j \neq A^*, R_j(t(N)) < \Gamma_X(t(N))} \{A_j\}$

mit anschließender Ausgabe der Typ-Beschreibung als Textbaustein für die Situationsbeschreibung;

- g) aus diesen drei Referenzverläufen die Vorhersage abgeleitet wird, wobei man den Vorhersagewert zum Zeitpunkt t die Größe

$$R(t) = \frac{1}{\sum_{i=1}^3 B_i} \cdot \sum_{j=1}^3 \left(\left(\sum_{i=1}^3 B_i - B_j \right) \cdot R_j(t) \right)$$

verwendet, wenn $B_1 = A^*$, $B_2 = A^+$, $B_3 = A^-$ gesetzt sind;

- h) die Freiheitsgrade bei der Spezifikation des Modells, gegeben als Funktionsparameter im funktionellen Zusammenhang von $D(t_n)$ und $A_j(t)$ durch Standardvorgaben belegt werden und durch statistische Analyse der Referenzwerte an die praktische Erfahrung zur Optimierung der quantitativen Vorhersage des Knochendichteverlustes angepaßt werden;
- i) der Zeitpunkt errechnet wird, an dem nach dieser Vorhersagestrategie die prozentuale Abweichung größer als ein vorgegebener Schwellwert ist, wobei dieser Zeitpunkt Ausgangspunkt für die Planung des folgenden Untersuchungstermines ist.

Vorteilhaft ist es, daß Freiheitsgrade, gegeben als Funktionsparameter im funktionellen Zusammenhang von $D(t_i)$ und $A_j(t)$; durch die mathematische Methode der kleinsten Fehlerquadrate so ausgefüllt werden, daß vorgegebene Reihenfolgen für Referenzwerte bestmöglichst berücksichtigt werden.

Die verwendeten Referenzwerte können Werte aus einem mathematisch-analytischen angenommenen Verlauf (Exponentialfunktion), erfahrungsbegründete Werte aus fiktiv angenommenen Verlaufsprozessen und konkrete Meßwerte von Patienten mit bekannten Verlaufssituationen sein.

Nachfolgend wird die Erfindung anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert:

Als Bonemarker werden Osteocalcin, Parathormon und alkalische Phosphatase genutzt. Über verbreitete Labortechnik (HPLC, RIA, ELISA) werden aus Serum- oder Urinproben Meßwerte für die Bonemarker ermittelt. Dazu sind Schritte der Probenaufbereitung, wie

- Versetzen mit Antikörpern
- Inkubationsschritte
- Trennverfahren

- Einsetzen in Analysetechnik notwendig, um nach dem Meßvorgang einen quantitativen Wert in der parameterspezifischen Einheit als Monitor-/ Druckerausgabe oder als elektronisch verfügbarer Zahlenwert zu erhalten. Diese ermittelten Laborwerte werden über eine Eingabemaske auf einen elektronischen Datenspeicher geschrieben. Voraussetzung für das Verfahren ist, daß Referenzwerte bekannt sind.

Referenzwerte können theoretisch berechnete Werte aus einem mathematisch-analytischen angenommenen Verlauf (Exponentialfunktion) oder erfahrungsbegründete Werte aus fiktiv angenommenen Verlaufsprozessen bzw.

konkrete Meßwerte von Patienten mit bekannten Verlaufssituationen sein. Diese

Referenzwerte liegen für gegebene Zeitpunkte vor und können nur im Rahmen des damit erfaßten Zeithorizontes in die Analyse eingehen. Im Ausführungsbeispiel wird

die Exponentialfunktion $R(t) = a \cdot (1 - e^{-bt})$ für die Beschreibung der

Knochendichteverluste benutzt. Die Parameter a und b beschreiben dann die

Geschwindigkeit und den Grad des Verlustes (t in Monaten). Einige Referenzbeispiele sind in folgender Tabelle ausgeführt:

Monate nach Erstmes- sung	Typ 0 a = 0	Typ I a = 1 b = 0.01	Typ II a = 0.5 b = 0.05	Typ III a = 0.5 b = 0.1	Typ IV a = 2 b = 0.01	Typ V a = 1 b = 0.05	Typ VI a = 2 b = 0.05
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	0.00	0.06	0.13	0.23	0.12	0.26	0.52
12	0.00	0.11	0.23	0.35	0.23	0.45	0.90
18	0.00	0.16	0.30	0.42	0.33	0.59	1.19
24	0.00	0.21	0.35	0.45	0.43	0.70	1.40
30	0.00	0.26	0.39	0.48	0.52	0.78	1.55
36	0.00	0.30	0.42	0.49	0.60	0.83	1.67
42	0.00	0.34	0.44	0.49	0.69	0.88	1.76
48	0.00	0.38	0.45	0.50	0.76	0.91	1.82
54	0.00	0.42	0.47	0.50	0.83	0.93	1.87
60	0.00	0.45	0.48	0.50	0.90	0.95	1.90

Es folgen die Arbeitsschritte:

- a) die ermittelten Meßwerte und von drei weiteren davorliegenden Meßzeitpunkten werden tabellarisch erfaßt;

Lfd.Nr.	Datum	Osteocalcin in ug/l	PTH in ng/l	AP in U/L
1	30.05.96	9.8	24.8	90
2	29.01.97	10.9	34.6	86
3	16.02.98	12.6	32.0	104
4	02.03.99	12.4	34.0	107

Meßwerte $M(t_n; k)$ für $n = 1, \dots, 4$ und $k = 1, \dots, 3$

- b) die Meßwerte werden bezüglich der ersten Zeile in der Tabelle nach der Gleichung

$$M^*(t_n; k) = \frac{M(t_n; k) - M(t_1; k)}{M(t_1; k)} \text{ normiert, und der zeitliche Abstand der Messungen}$$

wird in Monate umgerechnet.

Lfd.Nr.	Monat	$M^*(t; 1)$	$M^*(t; 2)$	$M^*(t; 3)$
1	0.0	0.00	0.00	0.00
2	8.0	0.11	0.40	-0.04
3	20.6	0.29	0.29	0.16
4	33.1	0.27	0.37	0.19

Normierte Meßwerte $M^*(t_n; k)$ für $n = 1, \dots, 4$ und $k = 1, \dots, 3$

- c) der normierte Meßwert wird in eine skalare Größe zur graduierten Beschreibung des Knochendichteverlustes umgewandelt, wobei als Funktion der graduierten Beschreibung des Verlaufes die Beziehung

$$D(t_n) = \sqrt{\sum_{k=1}^K w_k \cdot (M * (t_n; k))^2}$$

verwendet ($K = 3$; $n = 1, \dots, 3$). Unter Standardansatz wird in natürlicher Weise die Festlegung $w = 1$ für alle Wichtungsfaktoren verstanden;
Verlaufsbewertungen zum Zeitpunkt t

- d) Aus den ermittelten Verlaufsbewertungen werden durch Interpolation Verlaufsbewertungen für diejenigen Zeitabschnitte nach

$$D^*(t) = \frac{(t_n - t) \cdot D(n-1) + (t - t_{n-1}) \cdot D(n)}{t_n - t_{n-1}}, t \in [t_{n-1}, t_n]$$

berechnet werden, für die Referenzwerte verfügbar sind;

Interpolierte Verlaufsbewertungen zu
fiktiven Meßzeitpunkten im 6-Monate-Abstand

- e) aus den interpolierten Verlaufsbewertungen werden Ähnlichkeitsmaßzahlen errechnet, wobei man zur Berechnung einer Ähnlichkeitsmaßzahl zwischen den zu untersuchenden Daten und allen auf dem Datenspeicher verfügbaren Referenzwerten die Funktion

$$A_j(t) = \sum_{m=1}^M \frac{t_m}{t_M} \cdot V_m \cdot (R_j(t_m) - D^*(t_m))^2, j = 1, \dots, 6; M = 6,$$

nutzt und dabei folgende Ähnlichkeitsmaßzahlen findet.

Unter Standardansatz wird in natürlicher Weise die Festlegung $V=1$ für alle Wichtungsfaktoren verstanden.

Monat		Typ 0	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV	Typ V	Typ VI
0								
6	0.32	0.10	0.07	0.04	0.01	0.04	0.00	0.04
12	0.43	0.24	0.14	0.06	0.01	0.06	0.00	0.24
18	0.44	0.36	0.17	0.06	0.01	0.05	0.02	0.72
24	0.47	0.48	0.19	0.06	0.01	0.04	0.07	1.41
30	0.49	0.63	0.21	0.06	0.00	0.03	0.14	2.25

Ähnlichkeitsmaßzahlen zu allen Referenzwerten und zu allen Zeitpunkten bis 30 Monate.

Die Berechnungsvorschrift stellt ausdrücklich keine Schätzfunktion der Parameter a und b der Exponentialfunktion dar, da allgemeine Referenzwerte nicht dieser Vorschrift genügen müssen;

- f) aus den Ähnlichkeitsmaßzahlen zu allen Referenzwerten solche Referenzwerte ermittelt werden, die im mathematischen Sinne eine hohe Ähnlichkeit aufweisen, wie die Ähnlichkeiten

$$\text{größte Ähnlichkeit} \quad A^* = \min_{j=1, \dots, J} \{A_j\} = 0,00$$

$$\text{positive Alternative (+)} \quad A^+ = \min_{j=1, \dots, J, A_i \neq A^*, R_j(t(N)) > D(t(N))} \{A_j\} = 0,03$$

$$\text{negative Alternative (-)} \quad A^- = \min_{j=1, \dots, J, A_i \neq A^*, R_j(t(N)) \leq D(t(N))} \{A_j\} = 0,06$$

Gemäß dieser Auswahlvorschrift wird der Typ III als der Referenzwert erkannt sowie der Typ IV und der Typ II als positiver bzw. negativer alternativer Referenzwert ausgewählt:

- g) Aus diesen drei Referenzverläufen wird die Vorhersage abgeleitet. Setzt man zur Vereinfachung der Schreibweise

$B_1 = A^*$, $B_2 = A^+$, $B_3 = A^-$, so wird als Vorhersagewert zum Zeitpunkt t die Größe

$$R(t) = \frac{1}{\sum_{i=1}^3 B_i} \cdot \sum_{j=1}^3 \left(\left(\sum_{i=1}^3 B_i - B_j \right) \cdot R_j(t) \right)$$

verwand.

- h) die Freiheitsgrade bei der Spezifikation des Modelles, gegeben als Funktionsparameter im funktionellen Zusammenhang von $D(t_n)$ und $A_j(t)$; werden durch Referenzwerte ausgefüllt, um eine quantitative Vorhersage des Knochendichteverlustes zu erreichen;

Monat	Vorhersage für Typ III	Vorhersage für Alternative (+)	Vorhersage für Alternative (-)	Vorhersage wert $R(t)$	Abweichung von Vorhersage in %
36	0.49	0.60	0.42	0.52	6.1
42	0.49	0.69	0.44	0.55	12.2
48	0.50	0.76	0.45	0.58	16.0
54	0.50	0.83	0.47	0.61	22.0
60	0.50	0.90	0.48	0.63	26.0

Vorhersagewert

Die Aussagesicherheit dieser Vorhersage wird anhand der prozentualen Abweichung des mittleren Vorhersagewertes $R(t)$ unter alleiniger Verwendung des mit den Ähnlichkeitsmaßwertzahlen A_j ermittelten geeigneten Referenzwertes, im Ausführungsbeispiel Vorhersage für Typ III, der die größte Ähnlichkeit A^* aufweist, charakterisiert.

- i) Es wird der Zeitpunkt errechnet, an dem nach dieser Vorhersagestrategie die prozentuale Abweichung größer als ein vorgegebener Schwellwert ist, wobei dieser Zeitpunkt der Ausgangspunkt für die Planung des folgenden Untersuchungstermines ist. Dazu wird dieser Wert über Monitor oder Drucker ausgegeben sowie über Datenfernübertragung an den behandelnden Arzt übermittelt. Beim vorliegenden Ausführungsbeispiel wird der Schwellwert mit 10 % Abweichung angenommen. Man findet dann nach 40 Monaten nach der Erstmessung erstmalig eine größere Abweichung als 10 %. Der nächste Zeitpunkt für die Wiederholungsmessung sollte also nicht später als 7 Monate nach der Ermittlung der Meßwerte für die Bonemarker liegen.

Monat	Vorhersage für Typ III	Vorhersage für Alternative (+)	Vorhersage für Alternative (-)	Vorhersage wert R(t)	Abweichung von Vorhersage in %
40	0.49	0.66	0.43	0.54	10.0

Abweichung der Vorhersagewerte größer als 10 %

Patentansprüche

1. Verfahren zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste, dadurch gekennzeichnet, daß auf elektronischen Speichermedien vorliegende Meßwerte von realen oder mathematisch simulierten Verlaufsprozessen von Knochendichteverlusten, die die zeitliche Abhängigkeit von Laborparametern zur praktisch oder theoretisch bekannten klinischen Symptomatik widerspiegeln, als Referenzwerte über den Verlaufsprozeß verwendet werden, daß über verbreitete Labortechnik aus Serum- oder aus Urinproben Meßwerte von Bonemarkern über Schritte der Probenaufbereitung, wie

- Versetzen mit Antikörpern
- Inkubationsschritte
- Trennverfahren
- Einsetzen in Analysetechnik

ermittelt werden, die mit dem Knochendichteverlust assoziieren und über eine Eingabemaske auf einen elektronischen Datenspeicher geschrieben werden, zur Ermittlung signifikanter Knochendichteverluste verwendet werden, wobei

a) zum Analysezeitpunkt über eine Abfragefunktion der Datenbank alle N verfügbaren patientenbezogenen Verlaufsdaten aus dem Datenspeicher kopiert und für die weitere Verarbeitung bereitgestellt werden (Meßwerte $M(t_n; k)$ der K im Labor nach Verfahrensschritt x ermittelten Bonemarker zu den Zeitpunkten $t_1 \dots t_n$);

b) die Meßwerte der Bonemarker bezüglich der ersten Zeile in der Tabelle nach der Gleichung

$$M^*(t_n; k) = \frac{M(t_n; k) - M(t_1; k)}{M(t_1; k)} \quad k=1, \dots, K; n=1, \dots, N$$

normiert werden, und der zeitliche Verlauf der Messungen in Monate umgerechnet wird;

- c) der normierte Meßwert in eine skalare Größe $D(t_n)$ zur graduierten Beschreibung des Knochendichteverlaufes umgewandelt wird, wobei als Funktion zur graduierten Beschreibung des Verlaufs die Beziehung

$$D(t_n) = \sqrt{\sum_{k=1}^K w_k \cdot (M^*(t_n; k))^2}$$

verwendet wird ;

- d) aus den ermittelten Verlaufsbewertungen durch Interpolation Verlaufsbewertungen für diejenigen Zeitabschnitte nach

$$D^*(t) = \frac{(t_n - t) \cdot D(n-1) + (t - t_{n-1}) \cdot D(n)}{t_n - t_{n-1}}, t \in [t_{n-1}, t_n]$$

berechnet werden, für die Referenzwerte verfügbar sind;

- e) aus den interpolierten Verlaufsbewertungen Ähnlichkeitsmaßzahlen errechnet werden, wobei man zur Berechnung einer Ähnlichkeitsmaßzahl zwischen den zu untersuchenden Daten und allen auf dem Datenspeicher verfügbaren Referenzwerten die Funktion

$$A_i(t) = \sum_{m=1}^M \frac{t_m}{t_{\text{MI}}} \cdot V_m \cdot (R_j(t_m) - D^*(t_m))^2,$$

nutzt und dabei Ähnlichkeitsmaßzahlen zu den Referenzwerten und zu den Zeitpunkten in Monaten findet;

- f) aus den Ähnlichkeitsmaßzahlen zu allen Referenzwerten solche Referenzwerte ermittelt werden, die im mathematischen Sinne eine hohe Ähnlichkeit aufweisen, wie die Ähnlichkeiten:

größte Ähnlichkeit $A^* = \min_{j=1, \dots, J} \{A_j\}$

positive Alternative (+) $A^+ = \min_{j=1, \dots, J, A_j \geq A^*, R_j(I(N)) \geq I(N)} \{A_j\}$

negative Alternative (-) $A^- = \min_{j=1, \dots, J, A_j \leq A^*, R_j(I(N)) \leq I(N)} \{A_j\}$

mit anschließender Ausgabe der Typ-Beschreibung als Textbaustein für die Situationsbeschreibung;

- g) aus diesen drei Referenzverläufen die Vorhersage abgeleitet wird, wobei man den Vorhersagewert zum Zeitpunkt t die Größe

$$R(t) = \frac{1}{\sum_{i=1}^3 B_i} \cdot \sum_{j=1}^3 \left(\left(\sum_{i=1}^3 B_i - B_j \right) \cdot R_j(t) \right)$$

verwendet, wenn $B_1 = A^+$, $B_2 = A^+$, $B_3 = A^-$ gesetzt sind;

- h) die Freiheitsgrade bei der Spezifikation des Modells, gegeben als Funktionsparameter im funktionellen Zusammenhang von $D(t_n)$ und $A_j(t)$ durch Standardvorgaben belegt werden und durch statistische Analyse der Referenzwerte an die praktische Erfahrung zur Optimierung der quantitativen Vorhersage des Knochendichteverlustes angepaßt werden;
- i) der Zeitpunkt errechnet wird, an dem nach dieser Vorhersagestrategie die prozentuale Abweichung größer als ein vorgegebener Schwellwert ist, wobei dieser Zeitpunkt Ausgangspunkt für die Planung des folgenden Untersuchungstermines ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Freiheitsgrade, gegeben als Funktionsparameter im funktionellen Zusammenhang von $D(t_n)$ und $A_j(t)$; durch die mathematische Methode der kleinsten Fehlerquadrate so ausgefüllt werden, daß vorgegebene Reihenfolgen für Referenzwerte bestmöglichst berücksichtigt werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Referenzwerte verwendet werden, die berechnete Werte aus einem mathematisch-analytischen angenommenen Verlauf (Exponentialfunktionen) sind.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Referenzwerte verwendet werden, die erfahrungsbegründete Werte aus fiktiv angenommenen Verlaufsprozessen sind.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Referenzwerte verwendet werden, die konkrete Meßwerte von Patienten mit bekannten Verlaufssituationen sind.

